

退伍軍人病之新觀念

張峰義

三軍總醫院 內科部感染科 感管會

前言

退伍軍人病是由退伍軍人桿菌所造成的肺炎，近年在台灣病例漸漸增多。1976年美國退伍軍人在費城一家旅館集會時發生肺炎之流行，當時造成221人罹病，34位患者死亡[1]。後來美國疾病管制中心的專家由患者的肺解剖組織找到致病菌，命名為「嗜肺退伍軍人菌」(*Legionella pneumophila*)。退伍軍人菌屬(*Legionellaceae*)雖包括40餘種細菌，但造成人類疾病的主要菌種是嗜肺退伍軍人菌，而其引起之肺炎稱為退伍軍人病。該菌除了導致肺炎，亦可引起急性發熱症狀，稱為龐提亞克熱(Pontiac fever)，合稱為「退伍軍人症」(legionellosis)[2]。

流行病學

一、社區感染肺炎由退伍軍人菌所致病之比率約為2-15%，而且嚴重的社區肺炎若需進入加護病房治療者，由退伍軍人菌所致病之比率甚至高達10-30%[3]。在台灣，住院之社區感染肺炎患者約有9%為退伍軍人病[4]。

二、美國院內退伍軍人病則由早先1980年代醫學中心之群突發，轉移成社區醫院之零星院內感染病例漸增。其原因可能和醫院備有特殊診斷試驗(痰培養和尿抗原)及醫院水系統有退伍軍人菌存在有關[5,6]。

三、小孩罹患退伍軍人病之報告，包括社區感染和院內感染者皆有。大多數小孩罹患此病都因免疫抑制，另有一些免疫正常者則是手術後或新生兒[3]。新生兒大多是呼吸器相關肺炎，而且係醫院水系統受退伍軍人菌污染所致。

四、罹病危險因子：

年紀大、抽煙、慢性肺病及免疫力受抑制(特別是使用皮質類固醇之患者)等皆為危險因子[1-3,7-9]。手術及接受器官移植之患者則為院內感染的重要危險因素[8,9]。愛滋病患者罹患退伍軍人病的發生率很低，但一旦罹病，其臨床表徵較嚴重，肺膿瘍、肺外感染及菌血症皆有報告[3,8]。

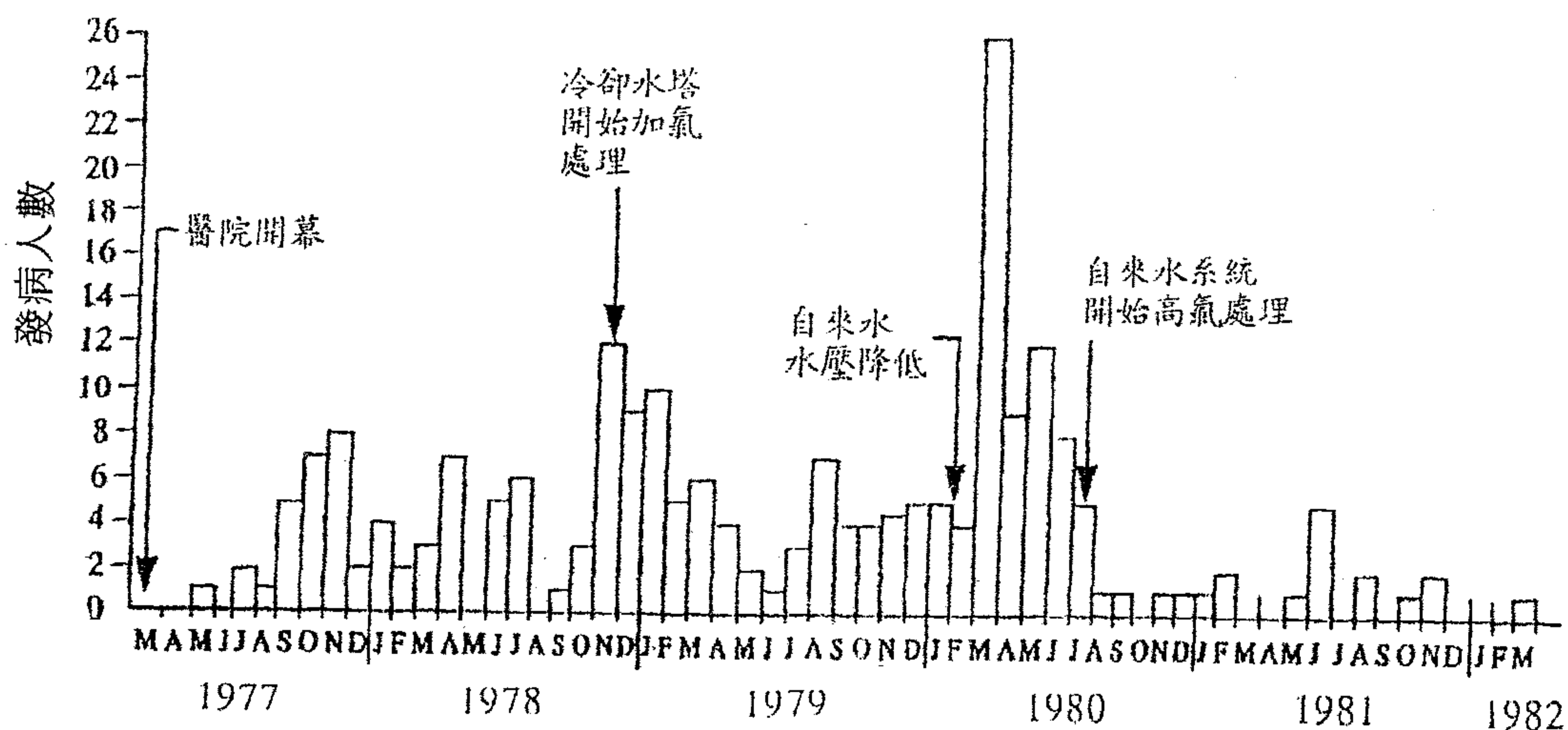
五、退伍軍人菌之傳染窩：

退伍軍人菌可存活於水及土壤中，舉凡河川、湖泊、溪流、熱水，以及冷卻水塔、蒸汽凝結器及自來水

系統皆可 [2]。它們可耐受 60°C 之溫度，也對酸有耐受性。水中其他共生的細菌和藻類可促進退伍軍人菌之孳生。它們也可在阿米巴原蟲和纖毛原蟲細胞內繁殖。傳統上，冷卻水塔被認為是傳染窩，而吸入經空氣散播之飛沫則是其傳染途徑。但愈來愈多的報告證實了水系統（自來水）才是退伍軍人病的傳染窩 [2,3,5,10]。1982 年以後，院內退伍軍人病群突發幾乎都是因為醫院水系統（尤其是熱水系統）受退伍軍人菌污染所致。1984 年至 1994 年，在 26 個退伍軍人病的群突發中，只有 4 個群突發是因為冷卻水塔受污染所致 [5]。很多的群突發藉由水系統加熱或加氯處理而得到控制。其中的一案例常被用作教材，告訴我們傳染可以經由一種以上的傳染窩及傳播模式 [6]，如圖一所示，該醫院之退伍軍人病群突發持續近 4 年，起先調查認為冷卻水塔是傳染

窩。冷卻水塔加氯處理後，病例雖有短暫地減少，但接著病人數又再增加。當再進一步調查，證實醫院自來水系統受退伍軍人菌污染；於水系統加氯處理後，病例數才真正降下來。

另一醫院群突發被認為是冷卻水塔受污染所致，Garbe 等報告環境菌株與病人菌株比對認為冷卻水塔之菌株與病人者相同，然而病人菌株也與水系統（自來水）菌株相同（退伍軍人菌由病人房間之水分離出） [11]。該報告說冷卻水塔消毒後 10 個月，已無退伍軍人病再發生。可是消毒後 12 個月又有很多病例發生，而且即使在該醫院冷卻水塔已經沒有退伍軍人菌時，病例仍發生，在 1990 年代該醫院 (Rhode Island Hospital) 以分子流病研究證實水系統才是感染來源。再者，英國一項為時 12 年之院內退伍軍人病調查，在 20 個醫院中有 19 個醫院之院內退伍軍人病的傳染窩被認為是水



圖一 某退伍軍人病群突發的流行曲線 (摘自 JAMA 1985; 253: 1413.)

系統。

六、傳播模式：

退伍軍人菌致病的方式是嗆入 (aspiration) 受該菌污染的水，或是從空氣中吸入 (inhalation) 含有該菌之氣霧 (mist) [2,3,9]。典型嗆入是咽部吞嚥機轉有缺陷，吃食物就嗆入肺部。呼吸道上皮纖毛有助於防止細菌進入肺臟，抽煙、慢性肺病和酗酒會使其黏膜纖毛清除作用受損。因而退伍軍人菌可經由水或口咽分泌物嗆入氣管造成肺炎。另外是傷口受到遭細菌污染之水的感染。以傳播途徑而言，引發退伍軍人病的方式可能以嗆入為主，而龐提亞克熱則為空氣傳播。醫院內、家庭和工作場所之供水系統遭受退伍軍人菌污染則是院內感染及社區感染最主要的原因。因空調冷卻水塔受污染造成退伍軍人病流行的案例則逐漸少見。自從1982年自來水系統被證實為退伍軍人病之傳染窩後，冷卻水塔的角色開始受到質疑。至於台灣地區退伍軍人病之傳播方式仍未確定。

退伍軍人菌之毒力因素

可在環境中長久存活之致病菌較具毒力之傾向。在水中自然存在的細菌和原蟲會促進退伍軍人菌之增生 [3,8,9]。嗜肺退伍軍人菌可感染在泥土和水中的原蟲並增殖。退伍軍人菌之毒力可能會經由在阿米巴原蟲內複製而增強。不同型的嗜肺退伍軍人菌之毒力不同。大多數菌株可在水系統

中潛存孳生，但其中只有少數會致病。嗜肺退伍軍人菌造成90%的退伍軍人症病例，其次則為 *Legionella micdadei*。雖然嗜肺退伍軍人菌有14種以上的血清型被鑑定出來，80%以上的病例是第1血清型嗜肺退伍軍人菌所造成。具毒力的嗜肺退伍軍人菌具有鞭毛，第1血清型嗜肺退伍軍人菌可被單株抗體 Mab-2 所辨認之表面抗原可能與毒力有關 (表一)。

臨床症狀

退伍軍人菌可引起退伍軍人病及龐提亞克熱。其中，退伍軍人病之發病率 (attack rate) 為1-5%，症狀基本上無法與其他致病菌造成之肺炎區分 [2]。而龐提亞克熱之發病率高達95%，主要症狀是發燒、頭痛及全身肌肉酸痛，診斷建立於血清學檢查。雖然臨床及X光片的表現皆屬非專一性檢查，無法和其他肺炎作鑑別診斷，表二仍提醒臨床醫師那些情況應格外留意退伍軍人病之可能性。

診 斷

診斷的確立有賴於專一性的方法如痰培養、以直接螢光抗體行痰標本染色 (DFA) 及以分子生物技術如聚合酶連鎖反應 (PCR) 以偵測菌體之基因物質，以血清抗體和尿抗原等測試 (表三) [2]。以培養方法分離退伍軍人菌時必須使用特別的培養基 (buffered charcoal yeast extract, BCYE)，其中內含抗生素以抑制其他細菌過

表一 與退伍軍人菌之致病性及毒力因素有關之特性

-
1. 一般特性
 - (1) 廣泛存在自然界
 - (2) 溫度和物理化學需求之範圍
 - (3) 與土壤及水中單細胞生物之共生關係
 - (4) 降低對吞噬細胞呼吸突發反應之激化
 - (5) 抑制 phagosome-lysosome 融合
 - (6) 抑制 phagosome 之酸化
 - (7) 對血清具抗性
 - (8) 降低與補體之結合
 - (9) 內毒素
 2. 毒素
 - (1) 1.2KDa 毒素抑制呼吸突發反應
 - (2) 蛋白質分解酵素造成組織傷害，如溶血素 (hemolysin) 細胞毒素 (cytotoxin) 及 38-KDa 主要分泌蛋白。
 3. 表面分子
 - (1) 巨噬細胞感染性增強因子 (mip 基因產物)
 - (2) 單源抗體 epitope(Mab-2)
 - (3) 58-KDa 主要外膜蛋白 (一種熱休克蛋白)
-

表二 應考慮退伍軍人病的臨床診斷線索

-
1. 呼吸道分泌物之革蘭氏染色發現有很多嗜中性白血球，但卻極少細菌。
 2. 低血鈉 (<130mEq/L)。
 3. 對 β -lactam(青黴素或頭芽胞素) 和 aminoglycoside 類抗生素之治療無反應。
 4. 當肺炎發生於自來水系統已受退伍軍人菌污染之醫院或機構時。
-

表三 確定診斷退伍軍人菌感染之條件 (符合任何一項)

-
1. 由肺組織、呼吸道分泌物、肋膜液、血液或其他正常無菌部位，經培養分離出退伍軍人桿菌。
 2. 直接免疫螢光抗體試驗在肺組織、呼吸道分泌物或肋膜液檢驗出嗜肺退伍軍人桿菌。
 3. 恢復期 (4-12 週) 之血清抗體效價比發病初期效價有四倍以上增加且大或等於 128。
 4. 以放射免疫分析法或酵素連結免疫分析法檢驗出尿中有第一血清型嗜肺退伍軍人菌之抗原。
-

度生長，含染劑以利菌落之觀察。如有其他細菌過度生長，則可先以酸處理痰標本後再培養，以增加培養之敏感度。以 DFA 對痰標本檢驗之敏感度為 50%-80%。血清學的敏感度約在 40%-60%，其使用主要侷限在流病之研究，對臨床診斷之價值有限。而尿抗原對第 1 血清型嗜肺退伍軍人菌感染有很好的診斷敏感性 (>80%) 及專一性 (100%)，唯一缺點是無法作為其他血清型退伍軍人菌感染之偵測用。目前三軍總醫院感染科正在進行培養、直接螢光抗體染色、血清檢驗及尿抗原偵測等工作。亦正在開展聚合酵素連鎖反應偵測菌體基因物質。

治 療

傳統上的治療藥物為紅黴素 (erythromycin)，治療時間為 10 至 14 天 [2,3] (表四)。在費城退伍軍人病治療的經驗顯示紅黴素及四環素治療者死亡率約為 10%，遠低於 β -lactams、aminoglycoside 或氯黴素治療者之死亡率 (28%) [1]。新發展改良型紅黴素衍生物如 azithromycin、clarithromycin 等藥不僅對胃腸道副作用減少，也增強穿入細胞內的能力，將來可能會取代紅黴素 [3]。至於 quinolone 類抗生素如 ciprofloxacin 則因不易與很多藥物如免疫抑制劑 (抗

表四 退伍軍人菌感染之治療藥物

抗微生物製劑	劑量及給藥途徑
Azithromycin	每 24 小時口服或靜脈注射 500mg
Clarithromycin	每 12 小時口服或靜脈注射 500mg
Roxithromycin	每 12 小時口服 300mg
Erythromycin	每 6 小時靜脈注射 1mg 每 6 小時口服 500mg
Levofloxacin	每 24 小時口服或靜脈注射 500mg
Ciprofloxacin	每 8 小時靜脈注射 400mg 每 12 小時口服 750mg
Ofloxacin	每 12 小時口服或靜脈注射 400mg
Doxycycline	每 12 小時口服或靜脈注射 100mg
Minocycline	每 12 小時口服或靜脈注射 100mg
Tetracycline	每 6 小時口服或靜脈注射 500mg
Trimethoprim-sulfamethoxazole	每 8 小時靜脈注射 160 及 800mg 每 12 小時口服 160 及 800mg
Rifampin*	每 12 小時口服或靜脈注射 300-600mg

* 只限於與其他抗微生物製劑合併使用。(取材自 N Engl J Med 1997;337:685)

排斥藥)產生干擾,是器官移植病人感染退伍軍人病之建議用藥。當有免疫抑制情況,則建議治療21天。合併rifampin治療的時機主要是免疫抑制、確定診斷及多肺葉侵犯及病情嚴重等情況。

預 後

若有合適治療,免疫力正常的人感染此病的死亡率很低。但發生在免疫受抑制之病人時,其死亡率可高達50%[2,3]。延誤診斷導致延遲給予有效治療是預後不好的重要決定因素。

預 防

一、美國賓州 Allegheny County 醫療照顧機構對水系統退伍軍人菌之控制只針對自來水系統,而對冷卻水塔之維護與消毒不訂定正式之準則[12],原因有三:(1) Allegheny County 醫院從未發生與冷卻水塔有因果關連的院內退伍軍人病群突發(卻有多起因自來水系統受污染所造成的退伍軍人病被證實)。(2)與冷卻水塔有關連的群突發越來越少,許多專家都認為以更精密的流病方法研究,冷卻水塔可能無法成為退伍軍人病群突發之媒介。(3)冷卻水塔消毒方法效果不彰。

二、找出退伍軍人菌潛藏在那些工作場所或醫院環境,並加以撲滅,是預防的不二法門。由於醫院有低抵抗力的患者,對水環境定期採樣行細菌培養,可作為制定環境消毒策略

之依據。雖然監測水系統受污染之程度很重要,而監測的正確有賴於如何採取檢體和菌種培養系統之建立。一般而言,以棉拭採檢遠端水出口裝置(如水龍頭)將比收集同一出口之水樣本會有更多之細菌數量。

三、經過十幾年的嘗試,目前具有最佳成本效益的水系統消毒方法有二種[2,3]:一是供水加熱至60至70°C數天後沖洗出水口30分鐘。對緊急或群突發病例發生時相當有效。熱水沖洗後,水溫須維持在高於60°C,以減少再次受到污染。然其缺點為以熱水定期性沖洗遠端水口在供應服務上有困難。第二種有效方法是使用銅-銀離子系統於熱水再循環系統,這些金屬離子可穿透入生物膜(biofilm),並在極低濃度下即可撲滅退伍軍人菌。至於高氯化消毒因不符成本效益,目前已不再被推薦使用。

參考文獻

1. Fraser DW, Tsai TR, Ornstein W, et al: Legionnaires' disease; Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297: 1189-97.
2. Chang FY, Yu VL: Legionellosis. In: Kelley WN ed. *Textbook of Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub, 1997: 1664-7.
3. Stout JE, Yu VL: Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682-7.
4. Chang FY: Legionnaires' disease in community-acquired pneumonia in Taiwan [abstract]. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(suppl A): 102.
5. Pannuti CS: Hospital environment for high-risk patients. In: Wenzel RP ed. *Prevention and*

- Control of Nosocomial Infections. Baltimore; Williams and Wilkins, 1997: 463-89.
6. Shands KN, Ho JL, Meyer RD, et al: Potable water as a source of legionnaires' disease. JAMA 1985; 253: 1412-6.
 7. Roig J, Domingo C, Morera J: Legionnaires' disease. Chest 1994; 105: 1817-25.
 8. Edelstein PH: Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1993; 16: 741-7.
 9. Stout JE, Yu VL: *Legionella pneumophila* In: Chmel H et al eds. Pulmonary Infections and immunity. New York: Plenum Press, 1994: 97-111.
 10. Chang FY, Jacobs SL, Colodny SM, et al: Nosocomial Legionnaires disease caused by *Legionella pneumophila* serogroup 5: Laboratory and epidemiological implications. J Infect Dis 1996 ;174: 1116-9.
 11. Garbe PL, Davis BJ, Weisfeld JS, et al: Nosocomial legionnaires' disease: epidemiologic demonstration of cooling towers as a source. JAMA 1985; 254: 521-4.
 12. Allegheny County Health Department: Approaches to prevention and control of legionella infection in Allegheny County Health Care Facilities. Pittsburgh: Allegheny County Health Department, 1997: 1-15.